

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-051394

(43)Date of publication of application : 02.03.1993

(51)Int.Cl.

C07H 15/203  
// B01J 31/02  
B01J 31/04  
C07B 61/00

(21)Application number : 03-237475

(71)Applicant : YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD

(22)Date of filing : 22.08.1991

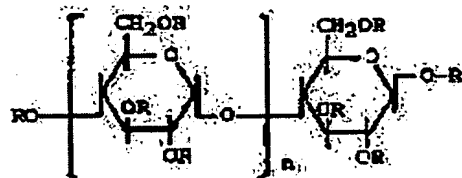
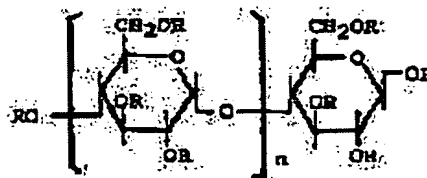
(72)Inventor : HANAYAMA NAOKI  
KAMEZONO YOSHIKAZU  
ISHIMARU KATSUTOSHI

## (54) PRODUCTION OF BETA-PHENYLGLYCOSIDE

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the title compound for intermediate of a substrate for measuring  $\alpha$ -amylase activity in good selectivity and high yield by reacting a peracyl derivative of glucose, etc., with a (substituted) phenol compound in the presence of an acetylacetone zinc salt, etc.

CONSTITUTION: A peracyl derivative (e.g. penta-O-acetyl- $\beta$ -D-glucose) of glucose or maltooligosaccharide expressed by formula I (n is integer of 0-6; R is alkanoyl or benzoyl) is reacted with a substituted or unsubstituted phenol compound (e.g. 4-nitrophenol) in the presence of an acetylacetone zinc salt or carboxylic acid zinc salt (e.g. zinc naphthenate) and ethyl acetate is added to the resultant reaction product to wash an organic layer and the organic layer is concentrated under reduced pressure and purified by a thin film chromatography to provide  $\beta$ -phenylglycoside [e.g.  $\beta$ -(4-nitrophenyl)tetra-O-acetyl-glycoside] expressed by formula II [R1 is (substituted)phenyl].



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 15.06.1994

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2526448

[Date of registration] 14.06.1996

[Number of appeal against examiner's decision]

## \* NOTICES \*

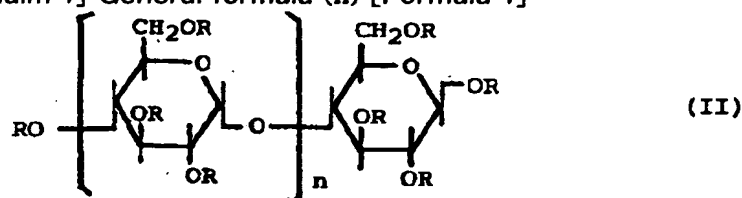
JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

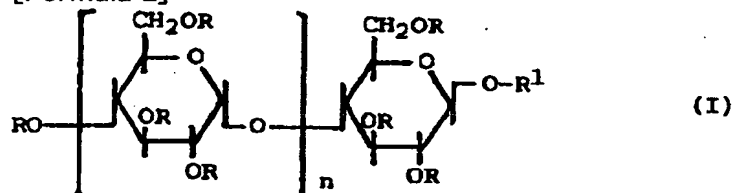
[Claim(s)]

[Claim 1] General formula (II) [Formula 1]



(-- n shows the integer of 0-6 among a formula, and R shows alkanoyl and benzoyl. ) --  
 general formula (I) characterized by making the phenolic compound which is not permuted  
 [ the par acyl derivative of the glucose or maltooligosaccharide expressed, a permutation or ]  
 react to the bottom of existence of acetylacetone zinc salt or carboxylic-acid zinc salt

[Formula 2]



(-- R1 shows among a formula the phenyl which is not permuted [ a permutation or ], and  
 other notations are synonymous with the above.) -- manufacturing method of beta-phenyl  
 glycoside expressed.

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

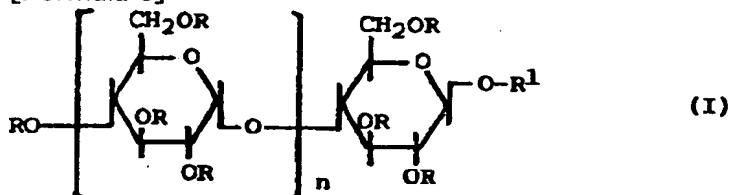
DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention is a general formula (I) useful as intermediate field for substrate composition of enzyme reactions, such as a reagent for alpha-amylase activity measurement.

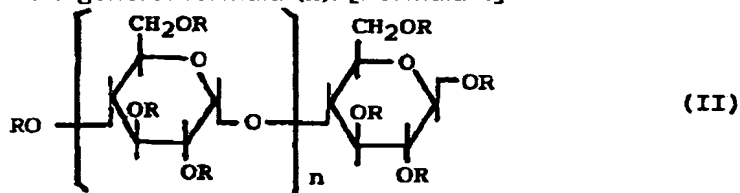
[Formula 3]



(— n shows the integer of 0-6 among a formula, R shows alkanoyl and benzoyl, and R1 shows the phenyl which is not permuted [ a permutation or ]. ) — it is related with the new manufacturing method of beta-phenyl glycoside (henceforth a compound (I)) expressed.

[0002]

[Description of the Prior Art] It is in charge of manufacturing a compound (I) conventionally, and is a general formula (II). [Formula 4]



(— each notation is synonymous with the above among a formula.) — Helferich which the par acyl derivative (henceforth a compound (II)) and phenolic compound of the glucose or maltooligosaccharide expressed are made to react to the bottom of existence of Lewis acid, such as zinc halide, halogenation titanium, and halogenation tin, or Para toluenesulfonic acid, and compounds phenyl glycoside Law is known.

[Problem(s) to be Solved by the Invention]

[0003] However, when aiming at compounding beta-phenyl glycoside, if above-mentioned Lewis acid or Para toluenesulfonic acid is used, it is difficult [ it ] for selectivity to be good and to obtain beta-phenyl glycoside which there are many by-products and is made into the purpose by high yield. When Lewis acid or Para toluenesulfonic acid was used according to research of this invention persons, it became clear that the side reaction by which the configuration of the reducing terminal acyloxy radical of a par acyl object changes from beta coordination which is rich in reactivity to reactant scarce alpha coordination occurs in the first place, and that the side reaction from which beta-phenyl glycosidic linkage once generated to the second changes to alpha-phenyl glycosidic linkage occurred. That is, since these Lewis acid has the strong property which promotes an anomerization reaction, it is hard to be called thing not necessarily optimal as a catalyst for beta-phenyl glycoside composition.

Furthermore, use of Para toluenesulfonic acid also produces the problem that disassembly of a sugar chain arises.

[0004]

[Means for Solving the Problem] Then, as a result of repeating research wholeheartedly for the purpose of selectivity being good and obtaining beta-phenyl glycoside expressed by the compound (II) by high yield, by performing a glucoside-ized reaction to the bottom of existence of acetylacetone zinc salt or carboxylic-acid zinc salt, the selectivity of this invention persons is good, and they find out that beta-phenyl glycoside expressed with high yield by the compound (I) is obtained, and came to complete this invention. That is, this invention relates to the manufacturing method of the compound (I) characterized by making the phenolic compound which is not permuted [ a compound (II), a permutation, or ] react to the bottom of existence of acetylacetone zinc salt or carboxylic-acid zinc salt.

[0005] As a par acyl derivative of the compound (II) used by this invention, a PENTA-O-acetyl glucoside, OKUTA-O-acetyl maltoside, undeca-O-acetyl malto TORIOSHIDO, Although tetra-deca-O-acetyl malto tetra-OSHIDO, heptadeca-O-acetyl malto pen TAOSHIDO, eicosa-O-acetyl malto hexa OSHIDO, TORIKOSA-O-acetyl malto hepta-OSHIDO, etc. are raised Moreover, the compound which changed the acetyl group of these compounds into a propionyl radical, a butyryl radical, a pivaloyl radical, benzoyl, etc. can also be used. In addition, although it is beta object in these compounds (configuration of a reducing terminal acyloxy radical), the mixture with alpha object of participating in the reaction of this invention is also usable.

[0006] A permutation phenol is a phenol which has a halogen atom, a hydroxy group, the alkyl group of the carbon atomic numbers 1-6, an alkoxy group, an alkoxy carbonyl group, a nitro group, etc. as a substituent, for example, chlorophenol, dichlorophenol, a hydroxy phenol, alkylphenol, an alkoxy phenol, a hydroxybenzoic acid, a nitrophenol, a halogenation nitrophenol, an alkylation nitrophenol, an alkoxy \*\* nitrophenol, a nitration hydroxybenzoic acid, a dinitrophenol, etc. are raised. The phenols which have at least one nitro group especially, for example, 4-nitrophenol, a 2-chloro-4-nitrophenol, 2, a 6-dichloro-4-nitrophenol, a 2-fluoro-4-nitrophenol, 2, a 6-difluoro-4-nitrophenol, a 2-BUROMO-4-nitrophenol, 2, a 6-dibromo-4-nitrophenol, 2-nitrophenol, a 2-hydroxy-4-nitrophenol, a 3-hydroxy-4-nitrophenol, etc. are suitable.

[0007] The thing of an anhydride and 1 hydrate can also be used for the acetylacetone zinc salt of this invention. As carboxylic-acid zinc salt, an anhydride or a hydrate is sufficient, for example, zinc acetate, zinc propionate, octylic acid zinc, zinc oleate, zinc stearate, oxalic acid zinc, succinic-acid zinc, maleic-acid zinc, zinc naphthenate, salicylic-acid zinc, zinc benzoate, phthalic-acid zinc, terephthalic-acid zinc, etc. are raised. the brewing rate of the phenols to the par acyl derivative of a compound (II) — 1 - ten-mol twice — it is about a 3-6 mol time preferably. the acetylacetone zinc salt or carboxylic-acid zinc salt used as a catalyst — a par acyl derivative — receiving — about 0.5-20 mol % — it is used. 80-200 degrees C, reaction temperature is 100-130 degrees C preferably, and is \*\*\*\*\*. removing the lower fatty acid or the benzoic acid generated with reaction advance out of the system of reaction — desirable — for example, the system of reaction — a reduced pressure condition — it may be kept desirable to 5 - 50mmHg extent, and you may distill off out of a system, and it may react adding organic solvents, such as benzene, toluene, a xylene, chlorotoluene, a heptane, and an octane, to the system of reaction, and the mixture of an organic solvent, lower fatty acid, or a benzoic acid may be distilled off out of a system by distillation. Although the time amount required by reaction termination changes with the class of compound, the class of zinc salt to be used, and reaction temperature, it is usually about 3 - 20 hours, and it is \*\*\*\*\*. After reaction termination, after diluting a reactant with ethyl acetate, toluene, chloroform, etc., dilute-acid water solutions, such as water, and a hydrochloric acid, a sulfuric acid, wash an organic layer, zinc is distilled off, subsequently dilute-alkali water solutions, such as a sodium hydroxide, a potassium hydroxide, a sodium carbonate, potassium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, and a potassium hydrogencarbonate, wash, and unreacted phenols are removed. The obtained organic layer is rinsed until it becomes neutrality, and if a solvent is

distilled off, the rough product of the specified substance will be obtained. If the obtained rough product is refined with conventional methods, such as recrystallization and a column chromatography, the specified substance of a high grade will be obtained.

[0008] As a compound (I) which is the specified substance compounded by the approach of this invention A beta-(phenyl) tetra-O-acetyl glucoside, a beta-(4-nitrophenyl) tetra-O-acetyl glucoside, A beta-(4-chlorophenyl) tetra-O-acetyl glucoside, a beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) tetra-O-acetyl glucoside, beta-(4-nitrophenyl) hepta-O-acetyl maltoside, beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) hepta-O-acetyl maltoside, beta-(4-nitrophenyl) deca-O-acetyl malto TORIOSHIDO, beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) deca-O-acetyl malto TORIOSHIDO, beta-(4-nitrophenyl) trideca-O-acetyl malto tetra-OSHIDO, beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) trideca-O-acetyl malto tetra-OSHIDO, beta-(4-nitrophenyl) hexa deca-O-acetyl malto pen TAOSHIDO, beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) hexa deca-O-acetyl malto pen TAOSHIDO, beta-(4-nitrophenyl) nonadeca-O-acetyl malto hexa OSHIDO, beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) nonadeca-O-acetyl malto hexa OSHIDO, beta-(4-nitrophenyl) HENEIKOSA O-acetyl malto hepta-OSHIDO, beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) HENEIKOSA-O-acetyl malto hepta-OSHIDO, etc. are raised.

[0009]

[Example] Hereafter, although an example and the example of a comparison explain this invention to a detail further, this invention is not limited to these.

[0010] Example 1: Synthetic PENTA-O-acetyl-beta-D-glucose 3.90g of a beta-(4-nitrophenyl) tetra-O-acetyl glucoside, 4-nitrophenol 6.96g, toluene 10ml, and 1.7ml (zinc part 0.5 millimols) of toluene solutions of zinc naphthenate were put into the flask, and they were heated. The toluene-acetic-acid mixture which begins to trickle toluene and is distilled from the time of the temperature of contents amounting to 120 degrees C was removed out of the system. At 120-125 degrees C, over about 5 hours, reaction temperature trickled toluene 50ml and carried out reaction termination. After adding ethyl acetate to a reactant, the organic layer was washed in order of dilute-hydrochloric-acid water, a potassium carbonate water solution, and water. When the organic layer was condensed under reduced pressure, 4.50g of rough crystals of light brown was obtained. When the rough crystal was developed on thin-layer chromatography (TLC), it is a one spot and, as for the PENTA-O-acetyl-D-glucose, alpha and beta object were hardly detected. When some rough crystals were taken and it recrystallized with the toluene-methanol mixed solvent, the white specified substance was obtained. The melting point of 176-177 degrees C.

[0011] Example 2: Synthetic PENTA-O-acetyl-beta-D-glucose 117g of a beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) tetra-O-acetyl glucoside, 2-chloro-4-nitrophenol 260g, toluene 300g, and 4.2g of acetylacetone zinc salt 1 hydrates were put into the rotary flask, heating mixing was carried out, it decompressed gradually, and toluene was distilled off. Then, it reacted for 10 hours by 125-135 degrees C of bath temperature, and 20 - 5mmHg. When ethyl acetate was added, sequential washing of the organic layer was carried out with a potassium carbonate water solution and water after filtration after reaction termination and the solvent was distilled off, 136.5g of rough crystals of light brown was obtained. When it furthermore recrystallized with the toluene-methanol mixed solvent, 121.2g of white specified substance was obtained. The melting point of 151-153 degrees C. 80.2% of theoretical yields.

[0012] Example 3: Synthetic OKUTA-O-acetyl-beta-D-maltose 30.0g [ of beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) hepta-O-acetyl maltoside ], 2-chloro-4-nitrophenol 30.7g, 0.62g [ of acetylacetone zinc salt anhydrides ], and toluene 100ml was put into the rotary flask, heating mixing was carried out, it decompressed gradually, and toluene was distilled off. It reacted at 125-135 degrees C of bath temperature under reduced pressure of 20 - 5mmHg succeedingly for 20 hours. It processed like the example 2 hereafter and 32.5g of rough crystals of light brown was obtained. When it furthermore recrystallized with the toluene-meter Norian mixed solvent, 29.8g of white crystals was obtained as the specified substance. TLC: One spot. The melting point of 167-169 degrees C. 85.1% of theoretical yields.

[0013] Example 4: Synthetic OKUTA-O-acetyl-beta-D-maltose 30.0g, 2-chloro-4-nitrophenol 30.7g, 0.81g of zinc acetate anhydrides, and toluene 100 ml of beta-(2-chloro-4-nitrophenyl)

hepta—O—acetyl maltoside were put into the flask, and heating mixing was carried out. Dropping of toluene was begun from the time of inside \*\* amounting to 130 degrees C, and the distillate was removed out of the system. Toluene 300ml was dropped over 16 hours at 128–133 degrees C, and it considered as reaction termination. It processed like the example 2 hereafter and 32.5g of rough crystals of light brown was obtained. When it furthermore recrystallized with the toluene—methanol mixed solvent, 28.0g of white crystals was obtained as the specified substance. TLC: One spot. 80.0% of theoretical yields.

[0014] Example 5: Synthetic maltopentaose heptadeca acetate 3.00g [ of beta-(4-nitrophenyl) hexa deca—O—acetyl malto pen TAOSHIDO ] (however, mixture [ of alpha and beta object ], alpha:beta = 18:82), 4-nitrophenol 1.35g, 0.32ml [ of toluene solutions of zinc naphthenate ] (zinc part 0.1 millimols), and toluene 5ml was put into the flask, and heating mixing was carried out. Dropping of toluene was begun from the time of inside \*\* amounting to 125 degrees C, and the distillate was removed out of the system. At 120–130 degrees C, toluene 30ml was dropped over 5 hours, and it considered as reaction termination. After adding ethyl acetate to a reactant, when sequential washing of the organic layer was carried out with dilute—hydrochloric—acid water, a potassium carbonate water solution, and water and the solvent was distilled off, 3.02g of solid—states of light brown was obtained. When it developed on TLC, the main impurities were alpha objects of maltopentaose heptadeca acetate. Moreover, when measured by the HPLC calibration—curve method, the content of the specified substance was 78.2%. 93.4% of theoretical yields from beta—maltopentaose heptadeca acetate. When some rough crystals were taken and the silica gel column chromatography refined, the white crystal was obtained as the specified substance. TLC: One spot. From 130 degrees C to softening

[0015] Example 6: Synthetic maltopentaose heptadeca acetate 2.01g [ of beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) hexa deca—O—acetyl malto pen TAOSHIDO ], 2-chloro-4-nitrophenol 1.13g, 0.21ml [ of toluene solutions of zinc naphthenate ] (zinc part 0.065 millimols), and toluene 5ml was put into the flask, and heating mixing was carried out. Dropping of toluene was begun from the time of inside \*\* amounting to 120 degrees C, and the distillate was removed out of the system. Toluene 50ml was dropped over 5 hours at 118–125 degrees C, and it considered as reaction termination. It processed like the example 5 hereafter and 2.10g of solid—states of light brown was obtained. When it developed on TLC, the main impurities were alpha objects of maltopentaose heptadeca acetate. Moreover, when measured by the HPLC calibration—curve method, the content of the specified substance was 77.5%. 92.1% of theoretical yields from beta—maltopentaose heptadeca acetate. When some rough crystals were taken and the silica gel column chromatography refined, the white crystal was obtained as the specified substance. TLC: One spot. From 120 degrees C to softening

[0016] The example 1 of a comparison: 3.0ml (zinc chloride part 0.5 millimols) of ether solution of synthetic PENTA—O—acetyl—beta—D—glucose 3.90g of the beta-(4-nitrophenyl) tetra—O—acetyl glucoside by the zinc chloride catalyst, 4-nitrophenol 6.96g, 10ml of absolute ether, and anhydrous salt—ized zinc was put into the rotary flask, heating mixing was carried out, and it considered as reduced pressure gradually, and reacted for 5 hours by 125–135 degrees C of bath temperature, and 20 – 5mmHg. When ethyl acetate was added to the reactant, the organic layer was washed in order of water, a potassium carbonate water solution, and water and the solvent was distilled off, oily matter with viscous dark brown was obtained. When it developed on TLC, the rate of the principal component was about about 2:6:2 visually in the mixture of a structure unknown object, an alpha-(4-nitrophenyl) tetra—O—acetyl glucoside, and a beta-(4-nitrophenyl) tetra—O—acetyl glucoside.

[0017] The example 2 of a comparison: 0.7ml (zinc chloride part 0.07 millimols) of acetic—acid solutions of synthetic maltopentaose heptadeca acetate 2.01g of beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) hexa deca—O—acetyl malto pen TAOSHIDO by the zinc chloride catalyst, 2-chloro-4-nitrophenol 1.13g, 10ml of acetic anhydrides, and anhydrous salt—ized zinc was put into the rotary flask, heating mixing was carried out, and it considered as reduced pressure gradually, and reacted for 5 hours by 125–135 degrees C of bath temperature, and 20 – 5mmHg. When ethyl acetate was added to the reactant, the organic layer was washed in order of water, a potassium carbonate water solution, and water and the bath liquid was distilled off,

2.04g of brown solid-states was obtained. Although the main impurities were alpha objects of maltopentaose heptadeca acetate when it developed on TLC, when the spot was carried out quantitatively and it compared, it turned out that quite many alpha objects are generating from the amount contained in the start raw material from the start. Moreover, when measured by the HPLC calibration-curve method, the content of the specified substance was 60.3%. 69.5% of theoretical yields from beta-maltopentaose heptadeca acetate.

[0018]

[Effect of the Invention] Since the anomerization reaction of the par acyl derivative which is a raw material, and beta-phenyl glycosides, and the decomposition reaction of a sugar chain are controlled according to the approach of this invention, selectivity is good and beta-phenyl glucoside made into the purpose can be obtained by high yield. beta-(2-chloro-4-nitrophenyl) hexa deca-O-acetyl malto pen TAOSHIDO obtained in the example 6 of this invention is beta useful as the reagent for alpha-amylase activity measurement, and intermediate field of the reagent by giving a well-known hydrolysis reaction in itself. -(2-chloro-4-nitrophenyl)- It can lead to malto pen TAOSHIDO.

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-51394

(43)公開日 平成5年(1993)3月2日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

C 0 7 H 15/203

// B 0 1 J 31/02

31/04

C 0 7 B 61/00

識別記号

庁内整理番号

7822-4C

F I

技術表示箇所

3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数1(全 5 頁)

(21)出願番号

特願平3-237475

(22)出願日

平成3年(1991)8月22日

(71)出願人 000006725

吉富製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72)発明者 花山 直樹

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社化成成品研究所内

(72)発明者 亀園 芳和

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社化成成品研究所内

(72)発明者 石丸 勝敏

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社化成成品研究所内

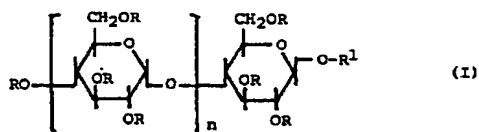
(74)代理人 弁理士 高宮城 勝

(54)【発明の名称】  $\beta$ -フェニルグリコシドの製造法

(57)【要約】

【構成】 グルコースまたはマルトオリゴ糖のパーアシル誘導体と置換または無置換のフェノール化合物とをアセチルアセトン亜鉛塩またはカルボン酸亜鉛塩の存在下に反応させることを特徴とする、一般式(1)

【化1】



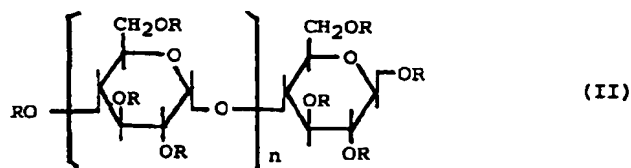
(式中、各記号は明細書に記載した通りである。)により表される $\beta$ -フェニルグリコシドの製造法。

【効果】 本発明の方法によれば、原料であるパーアシル誘導体および $\beta$ -フェニルグリコシドのアノマー化反応および糖鎖の分解反応が抑制されるため、目的とする $\beta$ -フェニルグリコシドを選択性よく、かつ高収率で得ることができる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (II)

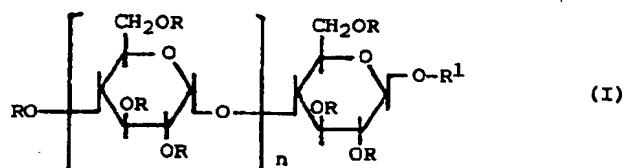


(式中、nは0～6の整数を、Rはアルカノイル、ベンゾイルを示す。)により表されるグルコースまたはマルトオリゴ糖のパーアシル誘導体と置換または無置換のフェノール化合物とをアセチルアセトン亜鉛塩またはカル

【化 1】

ボン酸亜鉛塩の存在下に反応させることを特徴とする、一般式 (I)

【化 2】



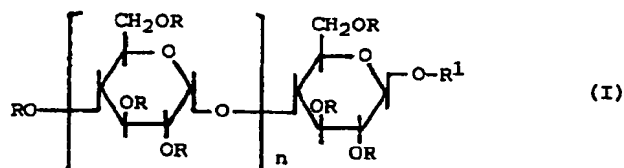
(式中、R<sup>1</sup>は置換または無置換のフェニルを示し、他の記号は前記と同義である。)により表されるβ-フェニルグリコシドの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はα-アミラーゼ活性測定用試薬などの酵素反応の基質合成のための中間体として有用な一般式 (I)

【化 3】

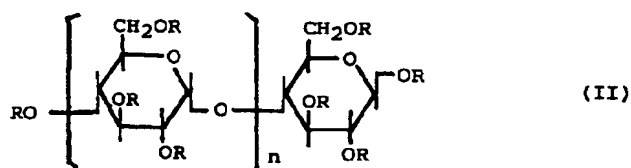


(式中、nは0～6の整数を示し、Rはアルカノイル、ベンゾイルを示し、R<sup>1</sup>は置換または無置換のフェニルを示す。)により表されるβ-フェニルグリコシド (以下、化合物 (I) という) の新規な製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、化合物 (I) を製造するに当たり、一般式 (II)

【化 4】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるグルコースまたはマルトオリゴ糖のパーアシル誘導体

(以下、化合物 (II) という) とフェノール化合物とをハロゲン化亜鉛、ハロゲン化チタン、ハロゲン化錫などのルイス酸またはパラトルエンスルホン酸の存在下に反応させ、フェニルグリコシドを合成する Helferich 法が知られている。

【発明が解決しようとする課題】

【0003】しかしながら、β-フェニルグリコシドを合成することを目的とする場合に、上記のルイス酸またはパラトルエンスルホン酸を使用すると副生物が多く、

目的とするβ-フェニルグリコシドを選択性よく、かつ高収率で得ることは困難である。本発明者らの研究によると、ルイス酸またはパラトルエンスルホン酸を使用すると、第一にパーアシル体の還元末端アシルオキシ基の立体配置が、反応性に富むβ配位から反応性の乏しいα配位に変化する副反応が起こること、第二に一旦生成したβ-フェニルグリコシド結合がα-フェニルグリコシド結合に変化してしまう副反応が起こることが判明した。すなわち、これらのルイス酸はアノマー化反応を促進する性質が強いため、β-フェニルグリコシド合成用の触媒としては必ずしも最適なものとはいえない。さ

らに、パラトルエンスルホン酸を使用すると糖鎖の分解が生じるという問題も生じる。

【0004】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、化合物(II)により表されるβ-フェニルグリコシドを選択性よく、かつ高収率で得ることを目的として鋭意研究を重ねた結果、グルコシド化反応をアセチルアセトン亜鉛塩またはカルボン酸亜鉛塩の存在下に行うことにより、選択性よく、かつ高収率で化合物(I)により表されるβ-フェニルグリコシドが得られることを見だし本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は化合物(I)と置換または無置換のフェノール化合物とをアセチルアセトン亜鉛塩またはカルボン酸亜鉛塩の存在下に反応させることを特徴とする化合物(I)の製造法に関する。

【0005】本発明で用いられる化合物(II)のパーアシル誘導体としてはペンター-O-アセチルグルコシド、オクター-O-アセチルマルトシド、ウンデカー-O-アセチルマルトトリオシド、テトラデカー-O-アセチルマルトテトラオシド、ヘプタデカー-O-アセチルマルトペンタオシド、エイコサー-O-アセチルマルトヘキサオシド、トリコサー-O-アセチルマルトヘプタオシドなどがあげられるが、また、これらの化合物のアセチル基をプロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基などに変えた化合物も用いることができる。なお、本発明の反応に関与するのは、これらの化合物の中のβ体(還元末端アシルオキシ基の立体配置)であるが、α体との混合物も使用可能である。

【0006】置換フェノールとはハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素原子数1~6のアルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基などを置換基として有するフェノールであって、たとえばクロロフェノール、ジクロロフェノール、ヒドロキシフェノール、アルキルフェノール、アルコキシフェノール、ヒドロキシ安息香酸、ニトロフェノール、ハロゲン化ニトロフェノール、アルキル化ニトロフェノール、アルコキシ化ニトロフェノール、ニトロ化ヒドロキシ安息香酸、ジニトロフェノールなどがあげられる。特に少なくとも1個のニトロ基を有するフェノール類、たとえば4-ニトロフェノール、2-クロロ-4-ニトロフェノール、2, 6-ジクロロ-4-ニトロフェノール、2-フルオロ-4-ニトロフェノール、2, 6-ジフルオロ-4-ニトロフェノール、2-ブromo-4-ニトロフェノール、2, 6-ジブromo-4-ニトロフェノール、2-ニトロフェノール、2-ヒドロキシ-4-ニトロフェノール、3-ヒドロキシ-4-ニトロフェノールなどが好適である。

【0007】本発明のアセチルアセトン亜鉛塩は、無水物のものも1水和物も使用できる。カルボン酸亜鉛塩としては無水物でも水和物でもよく、たとえば酢酸亜鉛、プロピオン酸亜鉛、オクチル酸亜鉛、オレイン酸亜鉛、

ステアリン酸亜鉛、シュウ酸亜鉛、コハク酸亜鉛、マレイン酸亜鉛、ナフテン酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、安息香酸亜鉛、フタル酸亜鉛、テレフタル酸亜鉛などがあげられる。化合物(II)のパーアシル誘導体に対するフェノール類の仕込割合は1~10モル倍、好ましくは3~6モル倍程度である。触媒として使用されるアセチルアセトン亜鉛塩またはカルボン酸亜鉛塩は、パーアシル誘導体に対し0.5~20モル%程度使用する。反応温度は80~200℃、好ましくは100~130℃で行れる。反応進行に伴って生成してくる低級脂肪酸または安息香酸は、反応系外に除去するのが望ましく、たとえば反応系を減圧状態、好ましくは5~50mmHg程度に保ち、系外に留去してもよいし、反応系にベンゼン、トルエン、キシレン、クロロトルエン、ヘプタン、オクタンなどの有機溶剤を添加しながら反応し、有機溶剤と低級脂肪酸または安息香酸の混合物を蒸留により系外に留去してもよい。反応終了までに要する時間は化合物の種類、使用する亜鉛塩の種類、反応温度により異なるが通常、3~20時間程度で行れる。反応終了後、反応物を酢酸エチル、トルエン、クロロホルムなどで希釈した後、有機層を水や塩酸、硫酸などの希酸水溶液で洗浄し、亜鉛を留去し、次いで水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの希アルカリ水溶液で洗浄し、未反応のフェノール類を除去する。得られた有機層を中性になるまで水洗し、溶剤を留去すると目的物の粗生成物が得られる。得られた粗生成物を再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの常法により精製すると高純度の目的物が得られる。

【0008】本発明の方法により合成される目的物である化合物(I)としては、β-(フェニル)テトラ-O-アセチルグルコシド、β-(4-ニトロフェニル)テトラ-O-アセチルグルコシド、β-(4-クロロフェニル)テトラ-O-アセチルグルコシド、β-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)テトラ-O-アセチルグルコシド、β-(4-ニトロフェニル)ヘプター-O-アセチルマルトシド、β-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ヘプター-O-アセチルマルトシド、β-(4-ニトロフェニル)デカー-O-アセチルマルトトリオシド、β-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)デカー-O-アセチルマルトトリオシド、β-(4-ニトロフェニル)トリデカー-O-アセチルマルトテトラオシド、β-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)トリデカー-O-アセチルマルトテトラオシド、β-(4-ニトロフェニル)ヘキサデカー-O-アセチルマルトペンタオシド、β-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ヘキサデカー-O-アセチルマルトペンタオシド、β-(4-ニトロフェニル)ノナデカー-O-アセチルマルトヘキサオシド、β-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ノナデカー-O-アセチルマルトヘキサオシド、β-(4-ニトロフェニル)ヘネ

イコサー-O-アセチルマルトヘptaオシド、 $\beta$ -(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ヘネイコサー-O-アセチルマルトヘptaオシドなどがあげられる。

【0009】

【実施例】以下、実施例および比較例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0010】実施例1： $\beta$ -(4-ニトロフェニル)テトラ-O-アセチルグルコシドの合成

ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコース3.90 g、4-ニトロフェノール6.96 g、トルエン10 ml およびナフテン酸亜鉛のトルエン溶液1.7 ml (亜鉛分0.5ミリモル)をフラスコに入れ加熱した。内容物の温度が120℃に達した時点よりトルエンの滴下を始め、留出してくるトルエン-酢酸混合物は系外に除去した。反応温度は120~125℃で約5時間をかけてトルエン50 mlを滴下し、反応終了した。反応物に酢酸エチルを加えた後、有機層を希塩酸水、炭酸カリウム水溶液、水の順で洗浄した。有機層を減圧下に濃縮すると淡褐色の粗結晶4.50 gが得られた。粗結晶を薄層クロマトグラフィー(TLC)上に展開すると、ほとんどワンスポットでありペンター-O-アセチル-D-グルコースは $\alpha$ 、 $\beta$ 体とも検出されなかった。粗結晶の一部を取り、トルエン-メタノール混合溶媒で再結晶すると白色の目的物が得られた。融点176~177℃。

【0011】実施例2： $\beta$ -(2-クロロ-4-ニトロフェニル)テトラ-O-アセチルグルコシドの合成

ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコース117 g、2-クロロ-4-ニトロフェノール260 g、トルエン300 gおよびアセチルアセトン亜鉛塩1水和物4.2 gをロータリーフラスコに入れ加熱混合し、徐々に減圧してトルエンを留去した。その後、浴温125~135℃、20~5 mmHgで10時間反応した。反応終了後、酢酸エチルを加え濾過後、有機層を炭酸カリウム水溶液、水で順次洗浄し、溶剤を留去すると淡褐色の粗結晶136.5 gが得られた。さらにトルエン-メタノール混合溶媒で再結晶すると、白色の目的物121.2 gが得られた。融点151~153℃。理論収率80.2%。

【0012】実施例3： $\beta$ -(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ヘプター-O-アセチルマルトシドの合成

オクター-O-アセチル- $\beta$ -D-マルトース30.0 g、2-クロロ-4-ニトロフェノール30.7 g、アセチルアセトン亜鉛塩無水物0.62 gおよびトルエン100 mlをロータリーフラスコに入れ加熱混合し、徐々に減圧してトルエンを留去した。引続き20~5 mmHgの減圧下、浴温125~135℃で20時間反応した。以下、実施例2と同様に処理して淡褐色の粗結晶32.5 gが得られた。さらにトルエン-メタノール混合溶媒で再結晶すると目的物として白色結晶29.8 g

が得られた。TLC：ワンスポット。融点167~169℃。理論収率85.1%。

【0013】実施例4： $\beta$ -(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ヘプター-O-アセチルマルトシドの合成  
オクター-O-アセチル- $\beta$ -D-マルトース30.0 g、2-クロロ-4-ニトロフェノール30.7 g、酢酸亜鉛無水物0.81 gおよびトルエン100 mlをフラスコに入れ加熱混合した。内温が130℃に達した時点よりトルエンの滴下を始め、留出物は系外に除去した。128~133℃で16時間かけてトルエン300 mlを滴下し反応終了とした。以下、実施例2と同様に処理して淡褐色の粗結晶32.5 gを得た。さらにトルエン-メタノール混合溶媒で再結晶すると、目的物として白色結晶28.0 gを得た。TLC：ワンスポット。理論収率80.0%。

【0014】実施例5： $\beta$ -(4-ニトロフェニル)ヘキサデカ-O-アセチルマルトペンタオシドの合成  
マルトペンタオースヘプタデカアセテート3.00 g

(ただし、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体の混合物、 $\alpha$ ： $\beta$ =18:82)、4-ニトロフェノール1.35 g、ナフテン酸亜鉛のトルエン溶液0.32 ml (亜鉛分0.1ミリモル)およびトルエン5 mlをフラスコに入れ加熱混合した。内温が125℃に達した時点よりトルエンの滴下を始め、留出物は系外に除去した。120~130℃で、5時間かけてトルエン30 mlを滴下し反応終了とした。反応物に酢酸エチルを加えた後、有機層を希塩酸水、炭酸カリウム水溶液、水で順次洗浄し、溶剤を留去すると淡褐色の固体3.02 gが得られた。TLC上に展開してみると、主な不純物はマルトペンタオースヘプタデカアセテートの $\alpha$ 体であった。またHPLC検量線法で測定してみると目的物の含量は78.2%であった。 $\beta$ -マルトペンタオースヘプタデカアセテートからの理論収率93.4%。粗結晶の一部を取りシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、目的物として白色結晶が得られた。TLC：ワンスポット。130℃から軟化。

【0015】実施例6： $\beta$ -(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ヘキサデカ-O-アセチルマルトペンタオシドの合成

マルトペンタオースヘプタデカアセテート2.01 g、2-クロロ-4-ニトロフェノール1.13 g、ナフテン酸亜鉛のトルエン溶液0.21 ml (亜鉛分0.065ミリモル)およびトルエン5 mlをフラスコに入れ加熱混合した。内温が120℃に達した時点よりトルエンの滴下を始め、留出物は系外に除去した。118~125℃で5時間かけてトルエン50 mlを滴下し反応終了とした。以下、実施例5と同様に処理し、淡褐色の固体2.10 gが得られた。TLC上に展開してみると、主な不純物はマルトペンタオースヘプタデカアセテートの $\alpha$ 体であった。また、HPLC検量線法で測定してみる

と目的物の含量は77.5%であった。 $\beta$ -マルトペンタオースヘプタデカアセテートからの理論収率92.1%。粗結晶の一部を取りシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、目的物として白色結晶が得られた。TLC：ワンスポット。120℃から軟化。

【0016】比較例1：塩化亜鉛触媒による $\beta$ -(4-ニトロフェニル)テトラ-O-アセチルグルコシドの合成

ペンタ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコース3.90 g、4-ニトロフェノール6.96 g、無水エーテル10 ml および無水塩化亜鉛のエーテル溶液3.0 ml

(塩化亜鉛分0.5ミリモル)をロータリーフラスコに入れ加熱混合し、徐々に減圧とし、浴温125~135℃、20~5 mmHgで5時間反応した。反応物に酢酸エチルを加え、有機層を水、炭酸カリウム水溶液、水の順で洗浄し、溶剤を留去すると濃褐色の粘稠な油状物が得られた。TLC上に展開してみると主成分は構造不明体、 $\alpha$ -(4-ニトロフェニル)テトラ-O-アセチルグルコシド、 $\beta$ -(4-ニトロフェニル)テトラ-O-アセチルグルコシドの混合物でその割合は目視で約2:6:2程度であった。

【0017】比較例2：塩化亜鉛触媒による $\beta$ -(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ヘキサデカ-O-アセチルマルトペンタオシドの合成

マルトペンタオースヘプタデカアセテート2.01 g、2-クロロ-4-ニトロフェノール1.13 g、無水酢

酸10 ml および無水塩化亜鉛の酢酸溶液0.7 ml (塩化亜鉛分0.07ミリモル)をロータリーフラスコに入れ加熱混合し、徐々に減圧とし、浴温125~135℃、20~5 mmHgで5時間反応した。反応物に酢酸エチルを加え、有機層を水、炭酸カリウム水溶液、水の順で洗浄し、溶剤を留去すると、褐色の固体2.04 gが得られた。TLC上に展開してみると、主な不純物はマルトペンタオースヘプタデカアセテートの $\alpha$ 体であったが定量的にスポットして比較してみると出発原料に始めから含まれている量よりかなり多くの $\alpha$ 体が生成していることが判った。またHPLC検量線法で測定してみると目的物の含量は60.3%であった。 $\beta$ -マルトペンタオースヘプタデカアセテートからの理論収率69.5%。

【0018】

【発明の効果】本発明の方法によると、原料であるパーアシル誘導体および $\beta$ -フェニルグリコシド類のアノマー化反応および糖鎖の分解反応が抑制されるため、目的とする $\beta$ -フェニルグリコシドを選択性よく、かつ高収率で得ることができる。本発明の実施例6で得られた $\beta$ -(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ヘキサデカ-O-アセチルマルトペンタオシドは、それ自体公知の加水分解反応に付すことにより、 $\alpha$ -アミラーゼ活性測定用試薬として、またその試薬の中間体として有用な $\beta$ -(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-マルトペンタオシドに導くことができる。